

"NUEVAS OPORTUNIDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA"

- TRABAJO DE FIN DE GRADO FEBRERO/2017 -



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Autor: Javier Romero Dongil - Grado en Farmacia

Tutor: Dr. Mario García Gil - Jefe de Servicio del H^{tal} Universitario de Fuenlabrada

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

■ HEPATITIS AGUDA (15-45%) / CRÓNICA (55-85%)

■ DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

1) TEST SEROLÓGICO

2) **PCR** - ARN VIRAL

CONOCER VIREMIA BASAL

■ BIOPSIA HEPÁTICA + FIBROSCAN

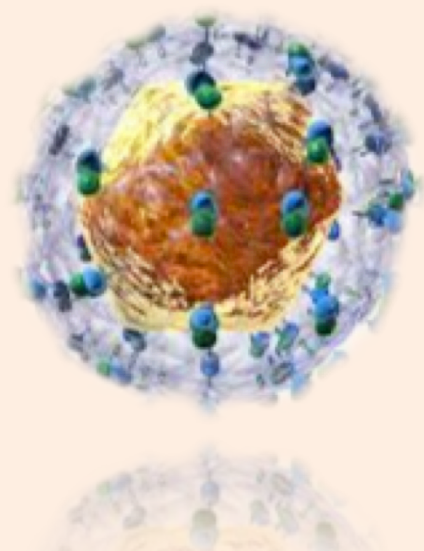
😊 CURACIÓN {
RVS
RFT

⚠️ VÍAS DE TRANSMISIÓN

ESTRUCTURA

• VIRUS DE ARN (CADENA SIMPLE +) DE UNOS 9500 NUCLEÓTIDOS. G^o *HEPACIVIRUS*, FAMILIA *FLAVIRIDAE*

• PRESENTA UNA ENVUELTA GLICOLIPÍDICA DE DOBLE CAPA. GENOMA CON ÚNICA PATA DE LECTURA ORF QUE CODIFICA PARA UNA POLIPROTEÍNA PRECURSORA FLANQUEADA POR DOS REGIONES NO CODIFICANTES: 5' Y 3'.



GENOTIPO	LOCALIZACIÓN
1	EUROPA, USA
2	MEDITERRANEO
3	AUSTRALIA, EXTREMO ORIENTE
4	ÁFRICA, ORIENTE MEDIO
5	SUDÁFRICA
6	AUSTRALIA, VIETNAM, HONG-KONG
7	CANADA, BÉLGICA, ÁFRICA CENTRAL

OBJETIVOS

- DESCRIBIR LAS TERAPIAS EMPLEADAS EN LA ACTUALIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

METODOLOGÍA

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA RESPONDER AL OBJETIVO PLANTEADO.

FUENTES DE INFORMACIÓN:

- PRIMARIAS: ARTÍCULOS DE INTERNET, SERMAS.
- SECUNDARIAS: "UPTODATE", "MICROMEDEX", "PUBMED", EASL, AASLD, WHO
- FICHAS TÉCNICAS DE LA AEMPS, INFORMES DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

OCTUBRE-2016



FEBRERO-2017

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

HASTA AGOSTO DE 2014...



A. BITERAPIA = IFN + RIBAVIRINA

B. TRIPLE TERAPIA = IFN + RBV + INHIBIDOR DE LA PROTEASA 1^ª GENERACIÓN

ANTIVIRALES ACCIÓN DIRECTA

INHIBIDORES DE LA PROTEASA NS3/4A:

SERIN PROTEASA NS3/4A: ENZIMA IMPLICADA EN PROCESAMIENTO POSTRADUCCIONAL Y REPLICACIÓN DEL VHC, BLOQUEA LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR DE TIPO TOLL (TRIF) Y LA SEÑALIZACIÓN DEL GEN 1 MEDIADO POR CARDIF (RIG-I) -> INDUCCIÓN DE IFN Y BLOQUEO DE ELIMINACIÓN DEL VIRUS

1) INHIBIDORES DE PRIMERA GENERACIÓN (PEG-IFN + RBV)

- TELAPREVIR
- BOCEPREVIR

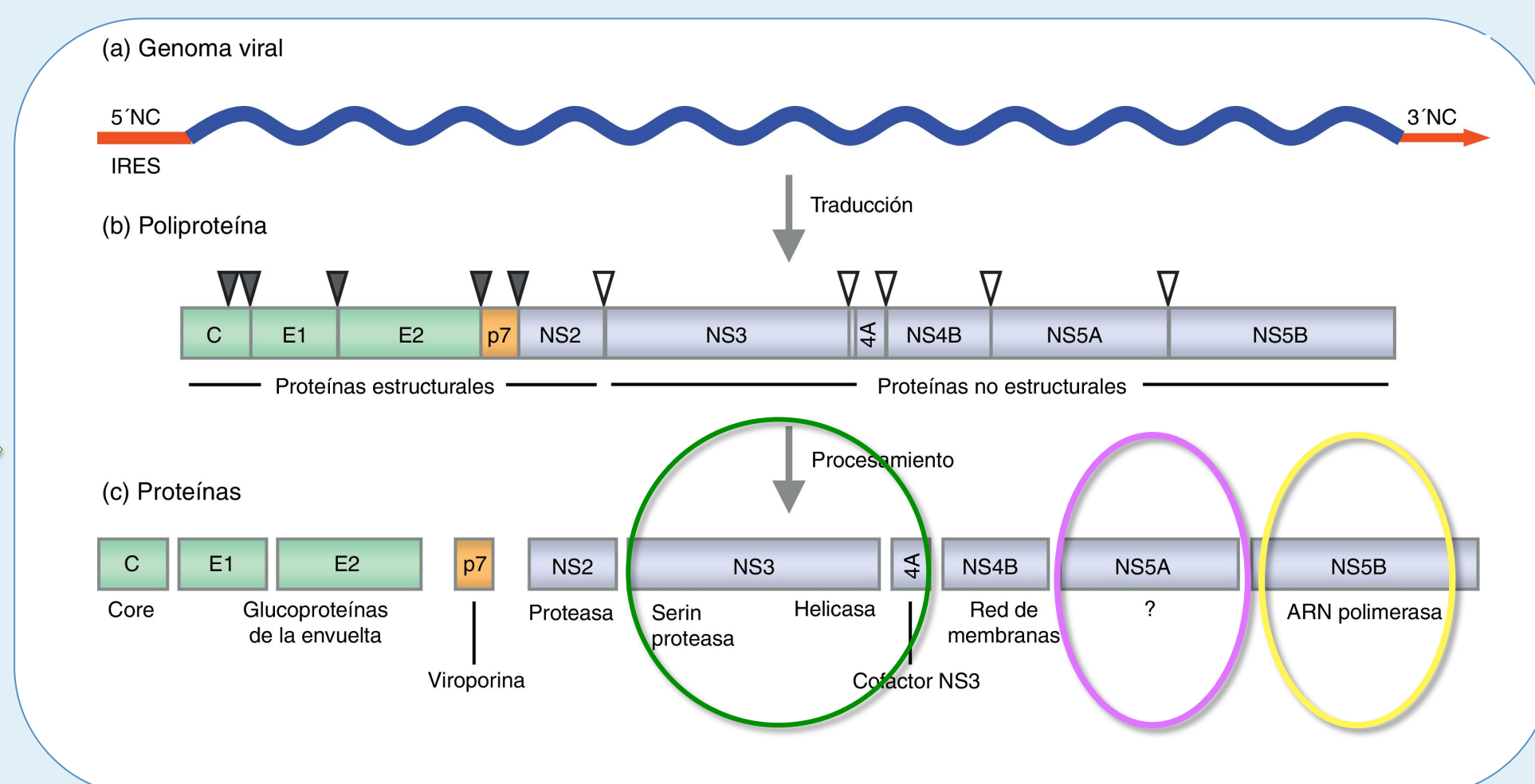
GENOTIPO 1

2) INHIBIDORES DE SEGUNDA GENERACIÓN:

- GRAZOPREVIR (ZEPATIER®)
- PARITAPREVIR (VIEKIRAX®)
- SIMEPREVIR (OFSIO®)

GENOTIPO 1 Y 4

MENORES INTERACCIONES, PUNTAS DE DOSIFICACIÓN LIBRES DE IFN Y EFECTOS ADVERSOS MENOS GRAVES



INHIBIDORES DE LA "ARN-POLIMERASA DEPENDIENTE DE ARN" NS5B:

NS5B: ARN-POLIMERASA IMPLICADA EN LA TRADUCCIÓN. PRESENTA UN SITIO CATALÍTICO (NUCLEÓSIDOS) Y 4 SITIOS DONDE UN COMPUESTO NO-NUCLEÓSIDO SE PUEDE UNIR Y CAUSAR ALTERACIÓN ALOSTÉRICA.

1. INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA POLIMERASA:

SOFOSBUVIR (SOVALDI®)

- ✓ 400 MG/DÍA (ORAL), CON/SIN ALIMENTOS
- ✓ COMBINADO O CON RBV GENOTIPOS 2, 3
- ✓ MUY BIEN TOLERADO: RAM = CEFALEA, FATIGA

2. INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA POLIMERASA:

DASABUVIR (EXVIERA®)

- ✓ 250 MG/12H (ORAL), MAÑANA Y NOCHE
- ✓ NO EN MONOTERAPIA. COMBINACIÓN CON VIEKIRAX® GENOTIPOS 1 (A Y B)
- ✓ RAM: CEFALAS, FATIGA, NÁUSEAS.

INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA NS5A:

PROTEÍNA NS5A: PAPEL PRESUNTIVO? PERO DEMOSTRADO QUE AGENTES QUE LA INHIBEN SON POTENTES Y EFICACES, REDUCIENDO LOS NIVELES DE ARN-VHC Y AUMENTANDO LA RVS. PROBLEMA= BAJA BARRERA GENÉTICA Y TOXICIDAD

1) LEDIPASVIR (HARVONI®)

- ✓ 90 MG LEDIPASVIR + 400 MG SOFOSBUVIR (1 COMP/DÍA)
- ✓ SOLO O CON RBV GENOTIPOS 1, 3 Y 6
- ✓ RAM: ASTENIA, CEFALEA
- ✓ INTERACCIONES: ANTIRRETROVIRALES, ROSUVASTATINA, PALIPERIDONA.

2) DACLATASVIR (DAKLINZA®)

- ✓ 60 MG/DÍA (ORAL), CON/SIN ALIMENTOS
- ✓ COMBINACIÓN CON SOFOSBUVIR GENOTIPOS 1 Y 4 (+)
- ✓ RAM: CEFALAS, NÁUSEAS, FATIGA
- ✓ INTERACCIONES: ANTIARRITMICOS, BLOQ CANALES CALCIO, ESTATINAS

3) OMBITASVIR (VIEKIRAX®)

- ✓ 12,5 MG OMBITASVIR + 75 MG PARITAPREVIR + 50 MG BITONAVIR (2 COMP/DÍA + ALIMENTOS)
- ✓ SOLO O + EXVIERA Y RBV GENOTIPOS 1 (A Y B) Y 4
- ✓ RAM: INSOMNIO, NÁUSEAS, PRURITO, ASTENIA, FATIGA
- ✓ INTERACCIONES: ITINN, ANTIPSICÓTICOS, ANTIDEPRESIVOS, ESTATINAS, ALISKIRENO.

4) ELBASVIR (ZEPATIER®)

- ✓ 50 MG ELBASVIR + 100 MG GRAZOPREVIR (1 COMP/DÍA)
- ✓ SOLO O JUNTO A RBV GENOTIPOS 1 (A Y B) Y 4
- ✓ RAM: CEFALAS Y FATIGA
- ✓ INTERACCIONES: RIFAMPICINA, CICLOSPORINA, ANTIÉPILÉPTICOS, ANTI-VIH

NOTA DE SEGURIDAD AEMPS (23-DIC-2015)

"RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN E INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON VIEKIRAX® SOLO O EN COMBINACIÓN CON EXVIERA®"

CONCLUSIONES

😊 LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA HAN SUPUESTO UNA NUEVA OPORTUNIDAD EN EL TRATAMIENTO VHC, DADO QUE HAN RESULTADO SER:

- ✓ MAS CÓMODOS PARA EL PACIENTE: SE PRESCINDE DEL IFN Y SE REDUCE EL EMPLEO DE RBV (ANEMIA)
- ✓ MAS EFICACES Y SEGUROS: YA QUE SE HAN CONSEGUIDO RVS12 Y RVS24 CERCANAS AL 100% EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES.

😞 SU ELEVADO IMPACTO ECONÓMICO NO PERMITE QUE SEAN ACCESIBLES A TODA LA POBLACIÓN (PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO)

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. (2016). Hepatitis C [online]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>. [Accessed 4 Jan. 2017]
- Guarner, C. y Enriquez, J. Avances en Patología Digestiva 4: HEPATITIS C. Colección: Avances en patología digestiva. Barcelona: MARGE MEDICA BOOKS, 1ª Edición, 2008.
- Mansanarez Ibanez, Monica. ESTUDIO DE GENÉTICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN CULTIVOS CELULARES <http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/37329/36129>
- EASL. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of the Hepatitis C virus infection; J Hepatol [Internet]. 2014; Volumen 60: páginas 392-420
- World Health Organization. (2017). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. [online]. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/> [Accessed 2 Jan. 2017].
- Hepatitis - Asociación Catalana de Enferms de Hepatitis. (2017). Nuevos fármacos y nuevas estrategias para el tratamiento de la hepatitis C - Hepatitis - Asociación Catalana de Enferms de Hepatitis. [online]. Available at: <http://asscat-hepatitis.org/tratamiento-hepatitis-c/nuevas-estrategias-investigacion-nuevos-farmacos-contr-hepatitis-c/> [Accessed 9 Jan. 2017].
- US Food and Drug Administration. Approval of Viekirax (boceprevir) a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C virus (HCV). <http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/ucm255413>. [Accessed on August 1, 2015].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica SOVALDI [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf [Accessed 22 Dic. 2016].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica EXVIERA [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf [Accessed 20 Dic. 2016].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica HARVONI [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf [Accessed 12 Nov. 2016].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica VIEKIRAX [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf [Accessed 12 Nov. 2016].
- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Ficha técnica ZEPATIER [online]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf [Accessed 20 Dic. 2016].
- EASL. The home of hepatology. (2016). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. [online]. Available at: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/english-report.pdf> [Accessed 8 Jan. 2017].